

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

PCT/EP 03/06661

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 21 JUL 2003	
WIPO	PCT

BEST AVAILABLE COPY

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 30 605.2

**Anmeldetag:** 08. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte Imidazotriazine

**IPC:** C 07 D 253/10

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebinger

A 9161  
08/00  
EDV-L

Substituierte Imidazotriazine

5 Die Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinson'schen Krankheit.

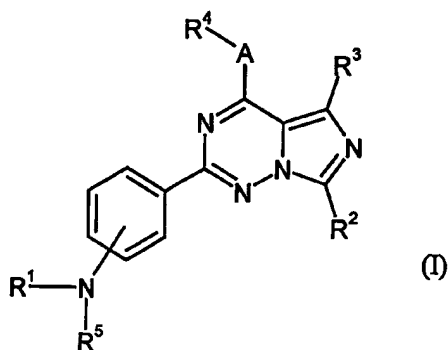
10 Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 - 7: Beavo et al. *Mol. Pharmacol.* 1994, 399-405; PDE 8 - 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 3702-3707).

20 Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hodengewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

25 Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazinen ist aus *Synthesis* 1989, 843-847 bekannt.

30 In US 3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



in welcher

$R^1$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^5$  Wasserstoff, Formyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl)carbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkylcarbonyl oder (3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino und ein mit bis zu 3  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-Substituenten substituiertes 3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl - substituiert sein kann,

oder

$R^1$  und  $R^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, Amino und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino - substituiert sein kann,

$R^2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkyl,

R<sup>3</sup> Methyl,

A ein Sauerstoffatom oder NH,

5

und

R<sup>4</sup> C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, das mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio und -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> - substituiert sein kann,

10

worin

15

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)carbonyl stehen, bedeuten,

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomere oder Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

25

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) bevorzugt.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoff-

säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

15

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

25

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

30

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino,

Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylanino, Isopropylmethylanino, n-Butylethylanino, n-Hexyl-i-pentylanino.

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.

15 (3 bis 8-gliedriges Cycloalkyl)carbonyl steht für monocyclisches über eine Carbonyl-Gruppe gebundenes Cycloalkyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl und Cycloheptyl-carbonyl.

20 (3 bis 8-gliedriges Heterocycl)carbonyl steht für ein über eine Carbonyl-Gruppe gebundenes Heterocycl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-3-ylcarbonyl, Pyrrolinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl und Perhydroazepinylcarbonyl.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

30

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

5

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

10

3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen Rest mit in der Regel 4 bis 8, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

15

20

5 bis 8-gliedriger Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5- bis 7-gliedriges, monocyclisches gesättigtes Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen

25

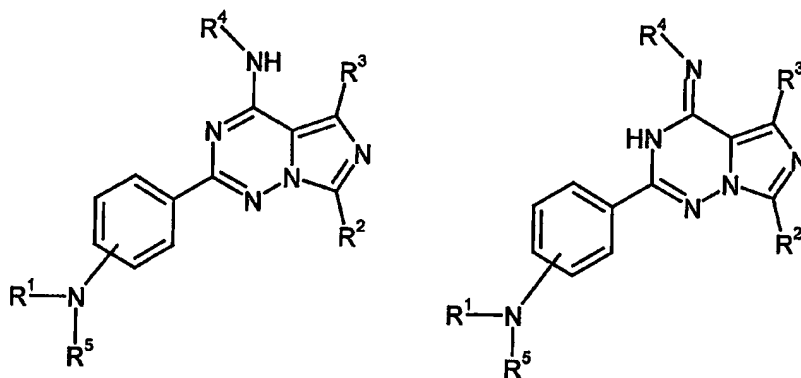
30

aus der Reihe O, N und S. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

5 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkyl steht für monocyclisches Cycloalkyl, wie z. B. Cyclopropyl und Cyclobutyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20 R<sup>1</sup> Wasserstoff,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,



R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>3</sup> Methyl,

5

A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

10

R<sup>4</sup> Phenyl, das mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, substituiert sein kann, bedeuten

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

15

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20

R<sup>5</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino, monosubstituiert sein kann, bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A die obengenannten Bedeutungen haben

25

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

30

in welcher

$R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, und

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die obengenannten Bedeutungen haben

5 und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10

$R^4$  Phenyl, das mit 1 bis 3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Resten substituiert sein kann, bedeutet, und

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die obengenannten Bedeutungen haben

15

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

20

in welcher

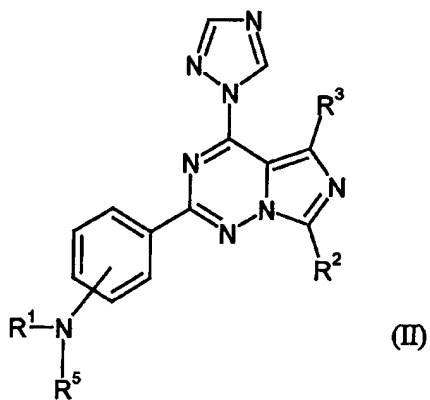
$R^4$  3,4,5-Trimethoxyphenyl bedeutet, und

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die obengenannten Bedeutungen haben.

25

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen durch Umsetzung von

[A] Verbindungen der Formel (II),



in welcher

5

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III),



10

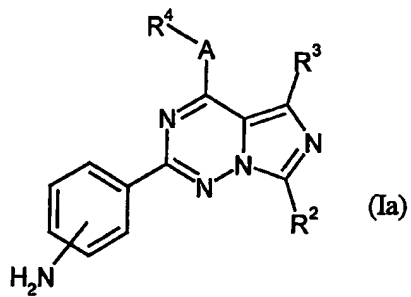
in welcher

$R^4$  und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15

oder

[B] Verbindungen der Formel (Ia),



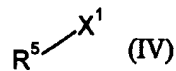
5

in welcher

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

mit Verbindungen der Formel (IV),

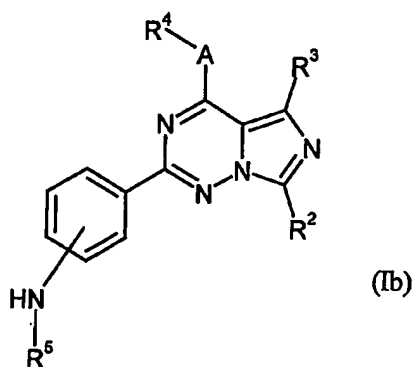


in welcher

15

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist und  $X^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel (Ib),



in welcher

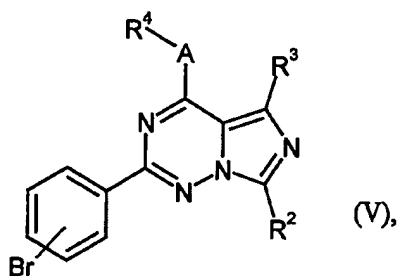
5

$R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

oder

10

[C] Verbindungen der Formel

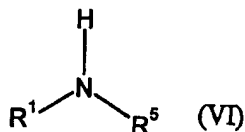


in welcher

15

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VI),



in welcher

5             $\text{R}^1$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen

und einer weiteren Umsetzung der resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze.

10

Die Umsetzung nach Verfahren [A] kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und Hilfsreagenzien, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 120°C bei Normaldruck oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze erfolgen.

15

Hilfsreagenzien sind beispielsweise Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin, oder/und Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4.

20

Die Umsetzung nach Verfahren [B] kann, falls  $\text{X}^1$  für Halogen steht, im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

25

Falls  $\text{X}^1$  für Hydroxy steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylamino-

- isopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acyl-
- 5 aminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methylur-
- 10 onium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen Verbindungen.
- 15 Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.
- 20 Inerte Lösungsmittel für Verfahren [A] und [B] sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol,
- 25 Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Nitroalkane wie Nitromethan, oder Carbonsäureester wie Ethylacetat, N-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, oder Ketone wie Aceton, 2-Butanon, oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt für das Verfahren [A] sind Pyridin, Glykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid und bevorzugt für
- 30 das Verfahren [B], falls X<sup>1</sup> für Halogen steht, sind Tetrahydrofuran oder Methy-

lenchlorid und, falls  $X^1$  für Hydroxy steht, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

5 Basen für Verfahren [A] und [B] sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkylamine wie  
10 Triethylamin oder Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin, oder DBU. Bevorzugt für das Verfahren [A] sind Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU, und bevorzugt für das Verfahren [B], falls  $X^1$  für Halogen steht, ist Triethylamin.

15 Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von Katalysatoren, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50 bis 150°C zum bei Normaldruck.

20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, bevorzugt ist Toluol.

Basen sind beispielsweise Alkalialkoholate wie Kalium-tert.-butylat oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat.

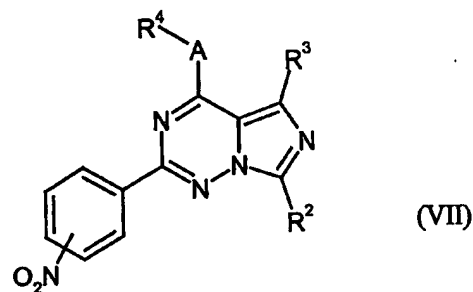
25 Katalysatoren sind Palladiumkomplexe, die präformiert eingesetzt oder in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle, wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) oder Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von  
30 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin (BINAP) als Phosphinligand.



Die Verbindungen (III), (IV) und (VI) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

5 Die Verbindungen (V) lassen sich unter Verwendung der entsprechenden Edukte analog Verfahren [A] herstellen.

Zur Herstellung der Verbindungen (Ia) kann man Verbindungen der Formel (VII),



10 in welcher

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15 mit Reduktionsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, wie Palladium auf Aktivkohle, umsetzen.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 150°C bei Normaldruck bis 3 bar.

20 Reduktionsmittel sind beispielsweise Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Wasserstoff oder Zinndichlorid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol

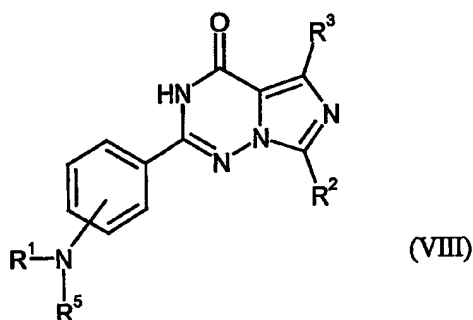
25

oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, Heteroaromaten wie Pyridin, bevorzugt sind Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder (bei Verwendung von Zinndichlorid) Dimethylformamid.

Verbindungen (VII) lassen sich unter Verwendung der entsprechenden Edukte analog Verfahren [A] herstellen.

10

Zur Herstellung der Verbindungen (II) kann man Verbindungen der Formel (VIII),



in welcher

15

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid, umsetzen.

20

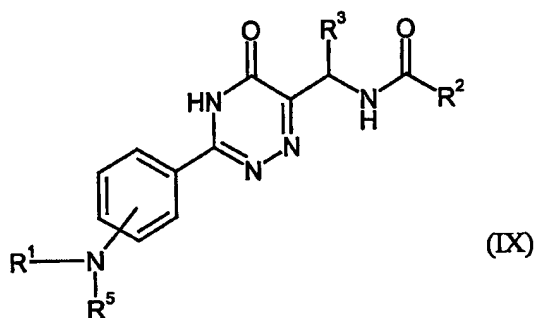
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  bei Normaldruck (vgl. z.B. Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2935).

25

Für die Umsetzung können die inerten Lösungsmittel der für Verfahren [A] und [B] genannten Art verwendet werden; bevorzugt sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril.

- 5 Als Basen könne die für Verfahren [A] und [B] empfohlenen verwendet werden; bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin.

Zur Herstellung der Verbindungen (VIII) kann man Verbindungen der Formel (IX),



10

in welcher

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15

mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid umsetzen.

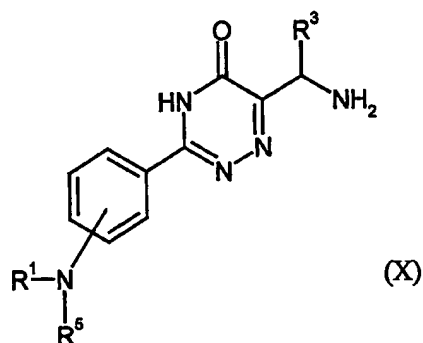
20

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40 bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Charles et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1980, 1139).

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan.

25

Zur Herstellung der Verbindungen (IX) kann man Verbindungen der Formel (X),



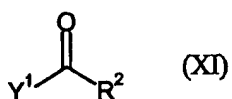
5 oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze,

in welcher

$R^1$ ,  $R^5$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

mit Verbindungen der Formel (XI),



15 in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist und

$Y^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht, umsetzen.

20

Falls  $Y^1$  für Halogen steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

- 5 Geeignete Basen sind die für die Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Triethylamin.

10 Falls Y<sup>1</sup> für Hydroxy steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

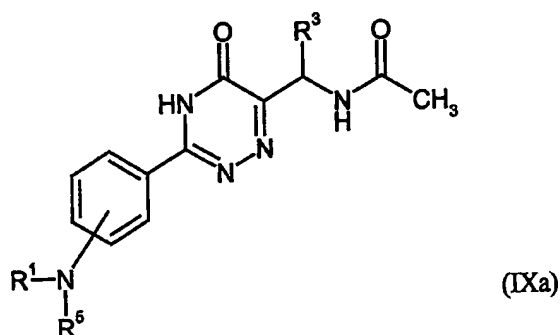
- 15 Geeignete Kondensationsmittel sind die für Verfahren [B] empfohlenen oder Mischungen aus diesen.

Als Basen eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten.

- 20 Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.

- 25 Die Verbindungen (XI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (X) kann man Verbindungen der Formel (IXa),



in welcher

R¹, R⁵ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

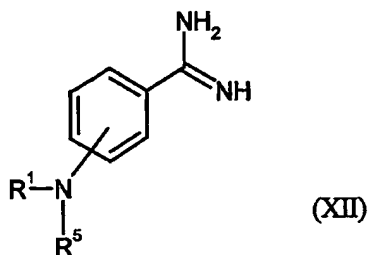
mit einer Säure umsetzen.

Die Umsetzung kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel können die für die Reduktion von (VII) geeigneten verwendet werden; bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

Säuren sind beispielsweise Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemische, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser; besonders bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser.

In einem weiteren Verfahren kann man zur Herstellung der Verbindungen (IX) Verbindungen der Formel (XII),

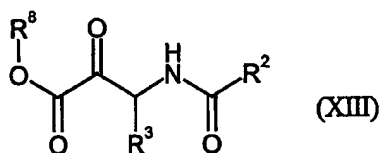


oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,

5 in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

in der ersten Stufe mit Hydrazin,

10 und das daraus resultierende Reaktionsprodukt in einer zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel (XIII),



in welcher

15 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, und R<sup>8</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht, umsetzen.

20 Die Umsetzung der ersten Stufe kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck (vgl. z.B. K. M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583) erfolgen.

Die Umsetzung der zweiten Stufe kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen.

Inerte Lösungsmittel für die Umsetzungen der ersten und der zweiten Stufe sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Amide wie Dimethylformamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

5

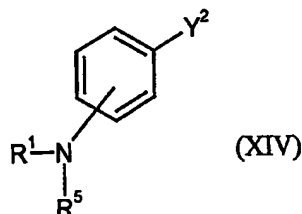
Die Verbindungen (IXa) können unter Verwendung von Verbindungen (XII) und Verbindungen (XIII),

in welcher  $R^2$  für Methyl steht,

10

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen (IX) hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (XII) kann man Verbindungen der Formel (XIV),



15

in welcher

$R^1$  und  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

20

$Y^2$  für Cyano oder Methoxycarbonyl steht,

- falls  $Y^2$  für Cyano steht - mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven, oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether (vgl. R.T. Boéré, et al., *J.*

25

*Organomet. Chem.* 1987, 331, 161-167)



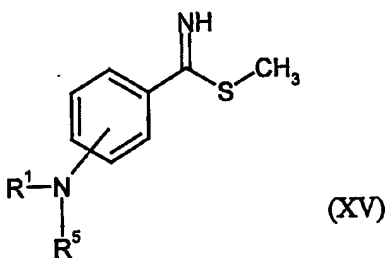
- falls  $Y^2$  für Methoxycarbonyl steht - mit Trimethylaluminium in einem Kohlenwasserstoff, z. B. Hexan und mit Ammoniumchlorid umsetzen.

- 5 Falls  $Y^2$  für Methoxycarbonyl steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von zunächst bei  $-20^\circ\text{C}$  und anschließend bei  $20^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$  bei Normaldruck (vgl. z.B. R.S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969-1972) erfolgen.

- 10 Als inerte Lösungsmittel können die für die Verfahren [A] und [B] geeigneten verwendet werden, bevorzugt Toluol.

Die Verbindungen (XIV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 15 Anstelle von Verbindungen (XII) können auch Verbindungen der Formel (XV),



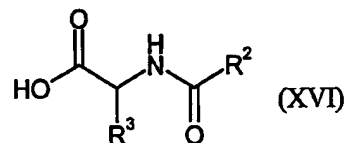
in welcher

- 20  $R^1$  und  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

eingesetzt werden, die nach K. M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583 hergestellt werden können.

- 25 Die Verbindungen (XV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (XIII) kann man Verbindungen der Formel (XVI),

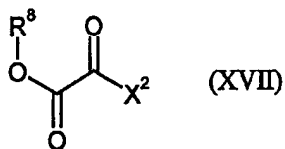


5 in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (XVII),

10



in welcher

$R^8$  die oben angegebene Bedeutung aufweist und  $X^2$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umsetzen.

15

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Charles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1139).

20

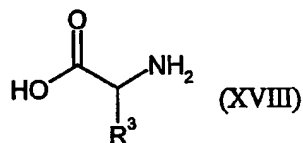
Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Diethylether.

Geeignete Basen sind die für die analog der in Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Pyridin, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid, Piperidin oder Triethylamin.

- 5 Die Verbindungen (XVII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (XVI) kann man Verbindungen der Formel (XVIII),

10

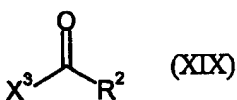


in welcher

$R^3$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15

mit Verbindungen der Formel (XIX),



in welcher

20

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist und  $X^3$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umsetzen.

25

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis 50°C bei Normaldruck.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten, bevorzugt Methylenchlorid.

5 Geeignete Basen umfassen die für die Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in wässriger Lösung.

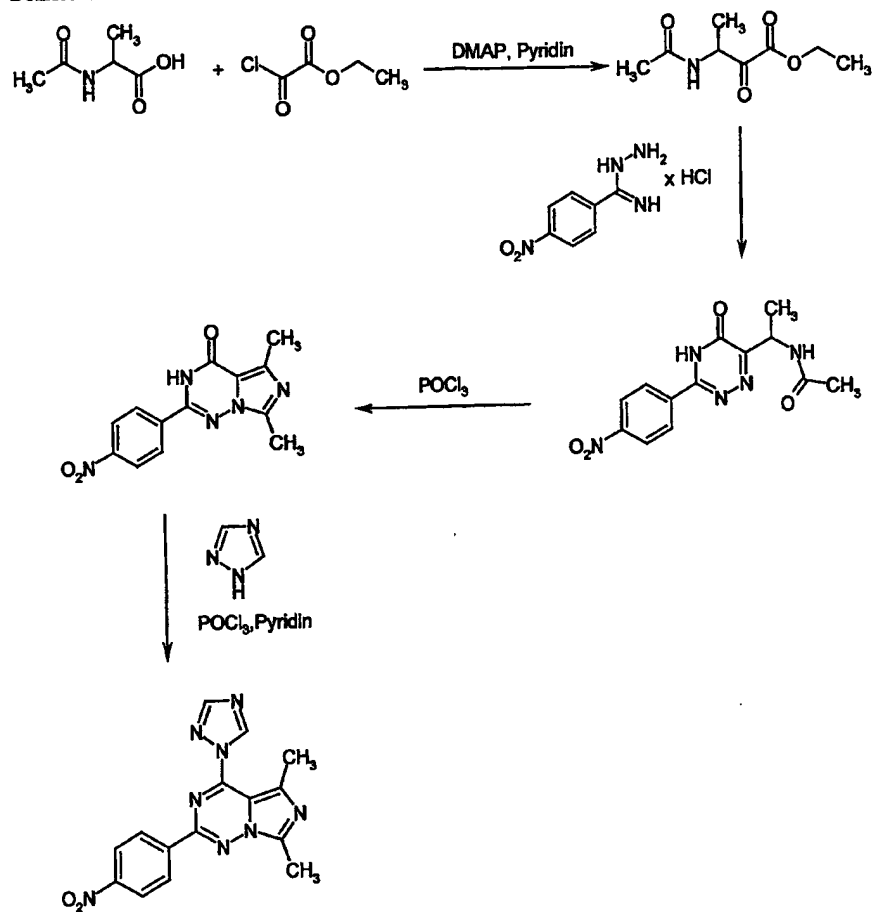
Die Verbindungen (XVIII) und (XIX) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10 Für die Synthesen von Zwischenstufen Verbindungen (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A 1 092 719 beschriebenen Methoden Verwendung.

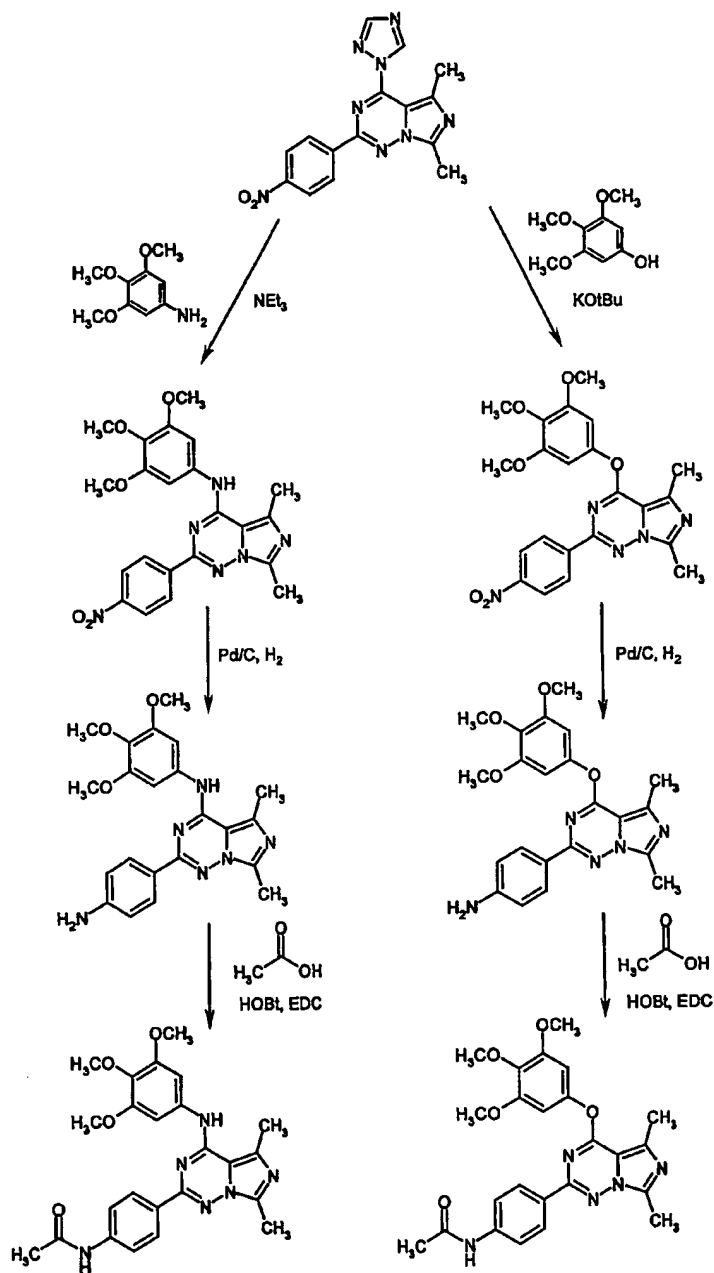
15 Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen mit geeigneten, Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z. B. T. W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als  
Medikamente in der Behandlung von Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

5 Es konnte erstmals eine selektive PDE 10A-Inhibition in Tiermodellen gezeigt werden, die einen Zusammenhang zwischen PDE 10A-Inhibitoren und der Parkinson'sche Krankheit herstellt.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinson'schen Erkrankung und von Krebs eingesetzt werden.

15 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

**In vitro Enzym-Inhibitionstests:**

**Inhibition der PDE 10A**

20 PDE 10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac<sup>TM</sup> Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.5 mM EDTA, 10% Glycerin  
25 plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

30 Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdün-

5 nungsreihen von 200  $\mu\text{M}$  bis 1.6  $\mu\text{M}$  hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4  $\mu\text{M}$  bis 0.032  $\mu\text{M}$ ). Jeweils 2  $\mu\text{L}$  der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50  $\mu\text{L}$  einer Verdünnung des oben

10 beschriebenen PDE 10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [5',8- $^3\text{H}$ ] Adenosin-3',5'-cyclic-phosphat (1  $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005  $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$  verdünnt. Durch

15 Zugabe von 50  $\mu\text{L}$  (0.025  $\mu\text{Ci}$ ) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei 20°C inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25  $\mu\text{L}$  einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei 20°C stengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen.  $\text{IC}_{50}$ -

20 Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen mögen folgende Beispiele zeigen:



Beispiel	IC <sub>50</sub> [nM]
2	37
9	30
11	43
12	8
13	5
15	6

### Inhibition der PDEs 1 – 5, 7 – 9 und 11

Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE 2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_000922, Miki et al. *Genomics* 1996 36, 476-485), PDE 4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002600, Obernolte et al. *Gene* 1993 129, 239-247), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_001083, Loughney et al. *Gene* 1998 216, 139-147), PDE 7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 97, 472-476), PDE 8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF\_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE 9A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002606, Fisher et al. *J. Biol. Chem.* 1998 273, 15559-15564), PDE 11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, PDE 7B, PDE 8A und PDE 11A wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE 1C, PDE 2A, PDE5A und PDE 9A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin ( $10^{-7}$  M) und CaCl<sub>2</sub> (3 mM) zum Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP (1 µM)

stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A und PDE 9A wird als Substrat [8-<sup>3</sup>H] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

- 5 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

**Haloperidol-Katalepsie der Ratte**

- 10 Das Neuroleptikum Haloperidol ist ein hochaffiner Antagonist am Dopamin D2-Rezeptor. Bei Menschen und Tieren bewirkt die Gabe einer höheren Dosis Haloperidol eine transiente Blockade der dopaminergen Neurotransmission. Diese Blockade führt zu einer Störung der extrapyramidalen Motorik, der sogenannten Katalepsie, bei der eine vorgegebene Haltung länger beibehalten wird als normal. Die
- 15 durch Neuroleptika induzierte Katalepsie bei Tieren wird allgemein als Modell für die Bewegungsarmut und Rigidität bei Parkinson-Patienten angesehen (Elliott et al., J Neural Transm [P-D Sect] 1990;2:79-89). Die Zeit, die ein Tier benötigt, um eine vorgegebene Position zu verändern, wird als Index für den Grad der Katalepsie verwendet (Sanberg et al., Behav. Neurosci. 1988;102:748-59).

- 20 In den Katalepsie-Experimenten werden männliche Ratten zufällig auf Gruppen verteilt, denen entweder Vehikel oder unterschiedliche Dosierungen der zu testenden Verbindungen appliziert werden. Jede Ratte erhält eine intraperitoneale Injektion von 1.5mg/kg Haloperidol. Das kataleptische Verhalten der Tiere wird 120 min nach der
- 25 Haloperidol-Gabe registriert. Die zu prüfenden Verbindungen werden den Ratten in einem solchen zeitlichen Abstand vor dem Katalepsietest appliziert, daß zum Zeitpunkt des Verhaltenstests die maximale Plasmakonzentration erreicht ist.

- Für die Messung des kataleptischen Verhaltens wird das Tier mit beiden
- 30 Vorderpfoten auf einen Holzblock von 9 x 5.5 x 5.5 cm Höhe x Tiefe x Breite gelegt.

Die Zeit, die ein Tier benötigt, um beide Pfoten vom Holzblock zu nehmen, wird als Katalepsie-Dauer registriert. Nach 180 sec werden die Tiere vom Block genommen.

#### 6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

5

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

10

Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 - 200 g) unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben - sofern sie sich nicht in einem Experiment befinden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

15

Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethylimipramin-Hydrochlorid (Sigma; 20 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, 25 einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA-Hydrobromid (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01%ige Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wird langsam injiziert (1 µl/min). Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, 2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten *in situ* belassen, um die Diffusion des 30 Neurotoxins zu erleichtern.

Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige gebracht, wo sie Futter und Wasser ad libidum erhielten.

- 5 In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

10 Solcherart 6-OHDA-lädierte Tiere werden auf verschiedene Behandlungsgruppen verteilt, die entweder Vehikel oder verschiedene Dosierungen der zu untersuchenden Verbindung erhalten. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Gruppe scheinlädierter Tiere (statt 6-OHDA wird 0.9%ige Natriumchlorid-Lösung in Wasser injiziert) mitgeführt.

- 15 Die aus der Läsion resultierenden motorischen Ausfälle werden mit den folgenden Tests, wie in der jeweiligen Literatur beschrieben, quantifiziert:

a) **Staircase Test (Koordinations-Test der Vorderpfoten):**

- 20 Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) **Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):**

- 25 Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu<sub>5</sub> receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) **Zugkraftmessung der Vorderpfoten:**

Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

5

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

15

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

20

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

25

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen

30

Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es  
5 empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die  
10 Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

**Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Bovine Serum Albumin
cGMP	cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EDTA	Ethylenediamine-tetra-acetic acid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
Eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat

HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluß
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	20°C
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnt
wäßr.	wässrig
Zers.	Zersetzung



**HPLC und LC-MS-Methoden:**

**Methode 1 (HPLC)**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent: A = 5ml HClO<sub>4</sub>/l H<sub>2</sub>O, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30 Grad C; Detektion UV 210 nm.

**Methode 2 (LC-MS)**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 90%A → 4.0min 10%A → 6.0min 10%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

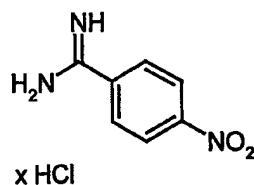
**Methode 3 (LC-MS)**

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 90%A → 4.0min 10%A → 6.0min 10%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Ausgangsverbindungen**

**Beispiel 1A**

4-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



21.40 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in 200 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und auf 0°C gekühlt. 400 mmol Trimethylaluminium (200 ml 2 M Lösung in Hexan) werden zugetropft, und der Ansatz wird bei 20°C gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 2 Stunden). Zu der Mischung werden anschließend 19.75 g (133 mmol) 4-Nitrobenzonitril gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 80°C gerührt.

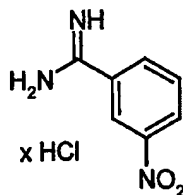
Nach dem Abkühlen auf 0°C wird die Mischung tropfenweise mit 250 ml Methanol versetzt und bei 20°C kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand gut mit Methanol ausgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol 10/1 aufgeschlämmt. Der unlösliche Feststoff bestehend aus Ammoniumchlorid wird abgesaugt, das Filtrat erneut eingeeengt und das Produkt als Feststoff erhalten.

Gesamtausbeute: 19.53 g (73% d. Th.)

MS (DCI):  $m/z = 183$  ( $M + \text{NH}_4\text{-HCl}$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 2A

3-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



7.22 g (135 mmol) Ammoniumchlorid werden analog Beispiel 1A mit 135 mmol Trimethylaluminium (67.5 ml 2 M Lösung in Hexan) und 10 g (67.51 mmol) 3-Nitrobenzonitril umgesetzt.

Gesamtausbeute: 9.7 g (71% d. Th.)

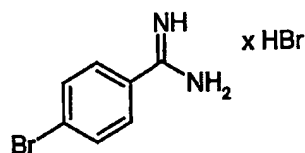
HPLC (Methode 1):  $R_t = 1.57$  min.

5 MS (ESIpos):  $m/z = 166$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 3A

4-Brombenzocarbonylhydrazid-Hydrobromid

10



15

Im Autoklaven werden 4-Brombenzonitril (36.4 g, 0.2 mol), Ammoniumbromid (39.2 g, 0.4 mol) und Ammoniak-Gas (34.0 g, 2 mol) unter Eigendruck 9 h auf 140-150°C erhitzt. Der Autoklaveneinhalt wird eingeeengt und mit Ethanol ausgerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und erneut mit Ethanol ausgerührt. Die Extrakte werden vereinigt und auf ca. 100 ml konzentriert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute 21.4 g (38 % d. Th.)

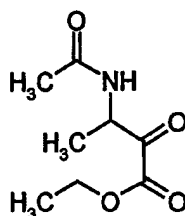
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.75$  (d, 2H), 7.87 (d, 2H) 9.10 (s, 3H).

### Beispiel 4A

Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat

25

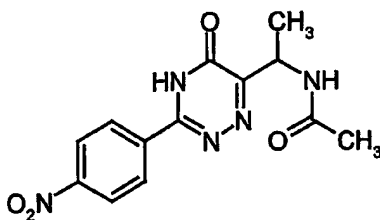
- 43 -



5 N-Acetyl-alanin (4.92 g, 37.5 mmol), 9.10 ml Pyridin und 150 mg DMAP werden  
in 200 ml THF gelöst, und die Lösung wird zum Sieden gebracht. In der Siedehitze  
werden 8.6 ml (10.5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft; nach beendeter  
Zugabe wird für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die  
Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150  
ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. Natriumchlorid-  
Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene  
10 Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst und weiter umgesetzt.

**Beispiel 5 A**

N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5 Zu 24.50 g (121.5 mmol) 4-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 1A werden in 250 ml Ethanol werden 7.30 g (7.09 ml, 145.82 mmol) Hydrazinhydrat getropft. Der Ansatz wird eine Stunde bei 20°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 34.12 g (182.28 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A in Ethanol zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat, anschließend Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 14.80 g (40 % d. Th.).

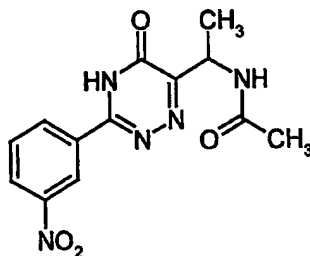
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.11$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 304$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 1.49$  (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 5.23 (q, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.41 (d, 2H) beide NHs nicht zu sehen.

### Beispiel 6 A

N-{1-[3-(3-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



Zu 9.70 g (48.11 mmol) 3-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 2A in 200 ml Ethanol werden 2.89 g (2.81 ml, 57.73 mmol) Hydrazinhydrat getropft. Der Ansatz wird eine Stunde bei 20°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 13.51 g (72.17 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A in Ethanol zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat, anschließend Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 1.93 g (13 % d. Th.).

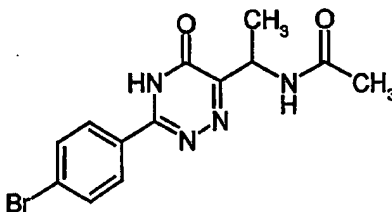
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.07$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 304$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 1.49$  (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 5.21 (q, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.93 (s, 1H) beide NHs nicht zu sehen.

### Beispiel 7A

N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



20

Zu 4-Brombenzolcarboximidamid-Hydrobromid aus Beispiel 3A (11.8 g) in 150 ml Ethanol werden 3.50 ml Hydrazinhydrat (3.60 g, 27.5 mmol) gegeben, und der Ansatz wird 1 h gerührt. Nach dieser Zeit wird Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A (16.8 g) in 76 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h bei 80°C Badtemperatur, anschließend über Nacht bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird

25

eingengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 4.58 g (15 % d. Th.)

5

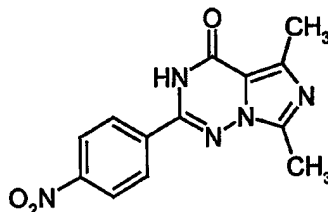
MS (ESI):  $m/z = 337 (M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.54$  (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.26-5.41 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

10

### Beispiel 8A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15

Eine Lösung aus 13.76 g (8.13 mmol) N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 5A in 150 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eisbadkühlung mit 20.87 g (12.69 ml 136.11 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1-50:1) gereinigt.

20

Ausbeute: 10.6 g (82 % d. Th.)

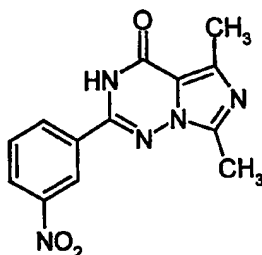
25

MS (ESI):  $m/z = 286 (M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta = 2.61$  (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

**Beispiel 9A**

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

10

Eine Lösung von 1.93 g (6.36 mmol) N-{1-[3-(3-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 6A in 1,2-Dichlorethan wird mit 2.93 g (1.78 ml, 19.09 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 3 h bei 95°C geführt. Nach dem Abkühlen wird mit ein paar Tropfen wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 100:1-50:1-30:1-20:1) gereinigt.

15

Ausbeute: 1.46 g (80 % d. Th.)

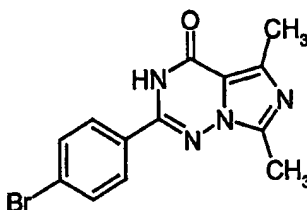
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.47$  min.

MS (ESI):  $m/z = 286$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 10A**

20

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on





5 Eine Lösung von 10.0 g (29.66 mmol) N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl} aus Beispiel 7A in 340 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 13.64 g (8.30 ml 88.98 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 15 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Die Kristalle werden mit 150 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung 1 h verrührt, anschließend mit 100 ml Wasser verdünnt. Nach 30 min wird der Feststoff abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und mit Petrolether nachgewaschen.

10

Ausbeute: 9.30 g (98% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 319 (M+H)^+$

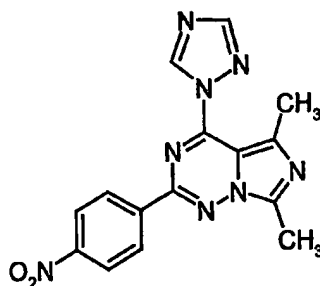
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.79$  min.

15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.63$  (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 12.43 (br. s, 1H).

### Beispiel 11A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



20

2.53 g (1.54 ml 16.51 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 1.57 g (5.50 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 8A in 10 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft, und der Ansatz wird 30 min bei 20°C geführt. Anschließend werden 3.42 g (49.53 mmol)

25

1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

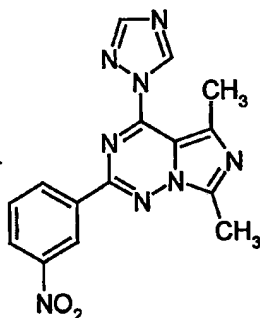
Ausbeute: 1.06 g (57 % d. Th.)

10

MS (ESI):  $m/z = 337 (M+H)^+$

#### Beispiel 12A

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

2.35 g (15.35 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 1.46 g (5.12 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 9A in 50 ml trockenem Pyridin bei 0° C zugetropft und der Ansatz wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 3.18 g (46.06 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird 3 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

Ausbeute: 0.736 g (43 % d. Th)

5

MS (ESI):  $m/z = 337$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

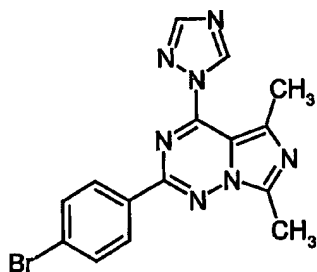
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.96$  min.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.86$  (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.73 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

10

### Beispiel 13A

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

11.53 g (7.0 ml 75.20 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 8.00 g (25.07 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 10A in 250 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft und der Ansatz wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 15.58 g (225.59 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird über Nacht bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

25

Ausbeute: 7.98 g (86 % d. Th)

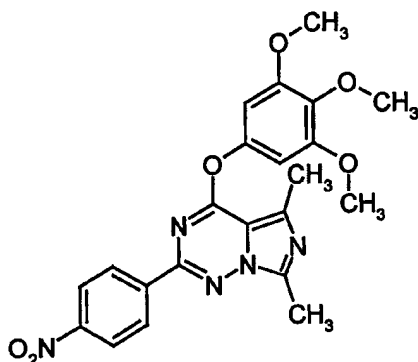
MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 370 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 2.89 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.46

5 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

#### Beispiel 14A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-  
triazin



10

Eine Lösung von 40 mg (0.33 mmol) Kalium-tert.-butylat und 60 mg (0.33 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 50 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 70 mg (0.22 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 11A und erhitzt das Gemisch für 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1).

15

20 Ausbeute: 76 mg (75 % d. Th.)

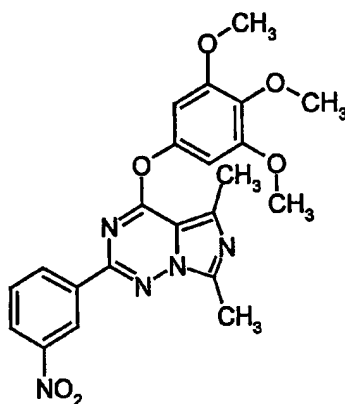
MS (ESI): m/z = 452 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.29 min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.75 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.33 (d, 2H).

**Beispiel 15A**

- 5 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



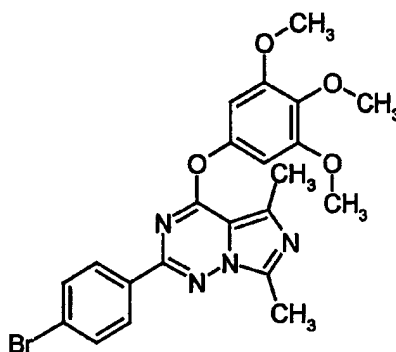
- 10 Eine Lösung von 175.17 mg (1.04 mmol) Kalium-tert.-butylat und 287.53 mg (1.56 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 20 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 350 mg (1.04 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 12A und erhitzt das Gemisch für 2 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 1N Natronlauge aufgenommen und extrahiert. Die organische
- 15 Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Rohprodukt flash-chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:1).

Ausbeute: 403 mg (86 % d. Th.)

- 20 MS (ESI):  $m/z$  = 452 ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 4.29 min.  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.76 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.63 (s, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

**Beispiel 16A**

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



5

10

Eine Lösung von 1.82 g (16.21 mmol) Kalium-tert.-butylat und 2.99 g (16.21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 4.0 g (10.80 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 13A und erhitzt das Gemisch für 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 1N Natronlauge aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1).

15

Ausbeute: 5.20 g (99 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 485$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

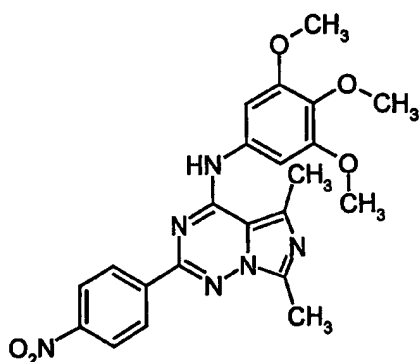
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.59$  min.

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.73$  (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

**Beispiel 17A**

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin



5

Eine Lösung von 130 mg (0.39 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 11A in DMF wird mit 111 mg (0.58 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 80 mg (0.58 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und wieder das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit wenig Methanol ausgerührt und abgesaugt.

10

15 Ausbeute: 128 mg (74 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 451 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.31$  min.

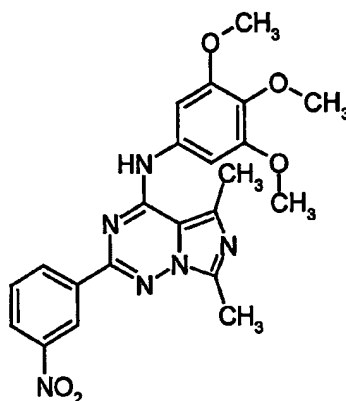
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.74$  (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.13 (br. s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.52 (d, 2H).

20

**Beispiel 18A**

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin

25



Zu einer Lösung von 350 mg (1.04 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 12A in DMF wird mit 290 mg (1.56 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 220 mg (1.56 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit wenig Methanol ausgerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 342 mg (73 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 451 (M+H)^+$

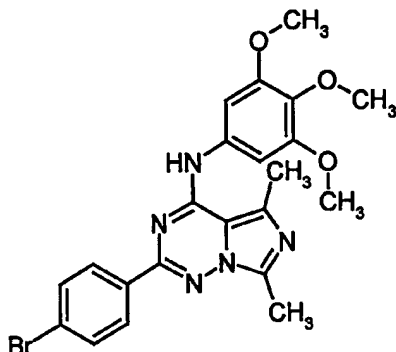
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.36$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.76$  (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (br. s, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).

#### Beispiel 19A

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin





5 Eine Lösung von 4.0 g (10.80 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 13A in DMF wird mit 2.97 g (16.21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 2.24 g (16.21 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und das Toluol wieder abgezogen. Das Rohprodukt wird mit wenig Methanol ausgeführt und abgesaugt.

10

Ausbeute: 3.60 g (69 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 484 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.61$  min.

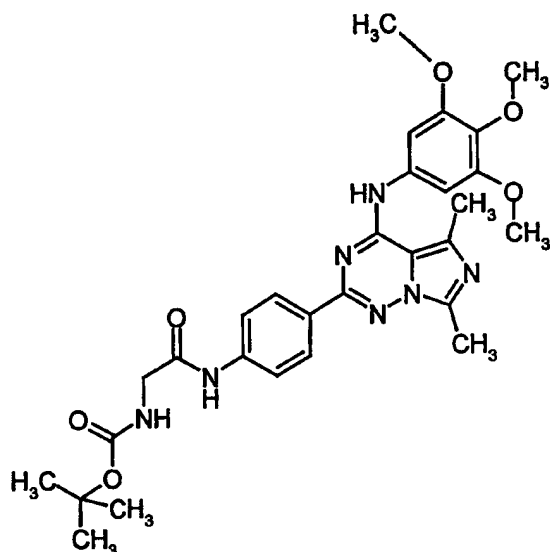
15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.71$  (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.06 (br. s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.22 (d, 2H).

### Beispiel 20A

20

N-2-*tert*-Butoxycarbonyl-N-1-(4-{5,7-dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)glycinamid



5 Eine Lösung von 46 mg (0.26 mmol) BOC-Glycin in Dichlormethan wird mit 35 mg (0.26 mmol) HOBt und 72 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Die Mischung wird auf -20°C abgekühlt und mit 50 mg (0.26 mmol) EDC versetzt. Es wird 30 min unter Erwärmen auf RT nachgerührt. Anschließend werden bei -20°C 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin aus Beispiel 3 dazugegeben. Man lässt 24 h bei 20°C rühren. Zur vollständigen Umsetzung wird die gesamte Menge der Edukte - ausgenommen die Verbindung aus Beispiel 3 - noch mal dazugegeben und weitere 24 h verrührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird über HPLC gereinigt.

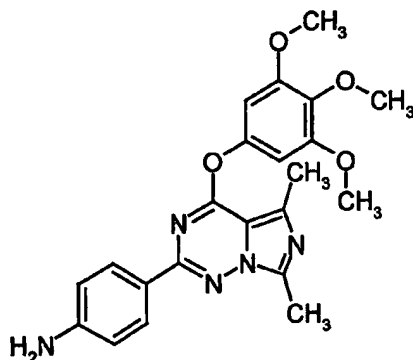
Ausbeute: 41 mg (30 % d. Th)

MS (ESI):  $m/z = 578 (M+H)^+$

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin

5



Unter Argon werden 70 mg (0.17 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 14A in Methanol gelöst.  
 10 Das Gemisch wird mit 20 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt. Bei 3 bar Wasserstoffdruck wird 5 h hydriert. Dann wird der Katalysator vom Reaktionsgemisch abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 80:1).

15 Ausbeute: 65 mg (93 % d. Th.)

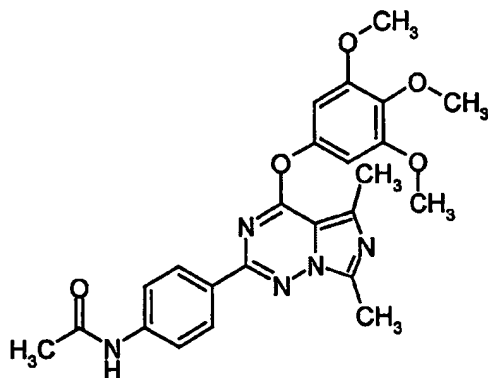
MS (ESI):  $m/z = 422 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.79$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta = 2.66$  (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.63 (d, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.86 (d, 2H).

Beispiel 2

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}acetamid



5 Eine Lösung von 10 mg (0.09 mmol) Essigsäure in Dichlormethan wird mit 10 mg (0.09 mmol) HOBt und 20 mg (0.21 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Die Mischung wird auf -20°C abgekühlt und mit 20 mg (0.09 mmol) EDC versetzt. Es wird 30 min nachgerührt. Anschließend werden bei -20°C 30 mg (0.07 mmol) 4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 1 dazugegeben, und der Ansatz wird 5 h bei 20°C gerührt. Dann wäscht man die Lösung mit wässriger 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1-80:1-60:1).

15 Ausbeute: 15 mg (45 % d. Th)

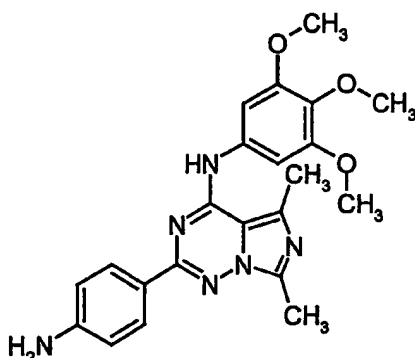
MS (ESI):  $m/z = 464 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.84$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta = 2.13$  (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.07 (d, 2H).

**Beispiel 3**

N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5

Analog Beispiel 1 werden 620 mg (1.38 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 17A in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Kohle (10%ig) hydriert.

10

Ausbeute: 290 mg (50 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 421$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.50$  min.

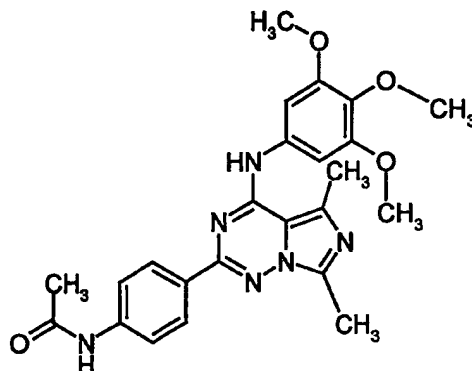
15

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.69$  (s, 3 H), 2.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.71 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 8.17 (d, 2H).

**Beispiel 4**

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)acetamid

20



Analog Beispiel 2 werden 14.28 mg (0.24 mmol) Essigsäure, 32.14 mg (0.24 mmol) HOBt, 72.17 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin, 45.6 mg (0.24 mmol) EDC und 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt per HPLC-Trennung.

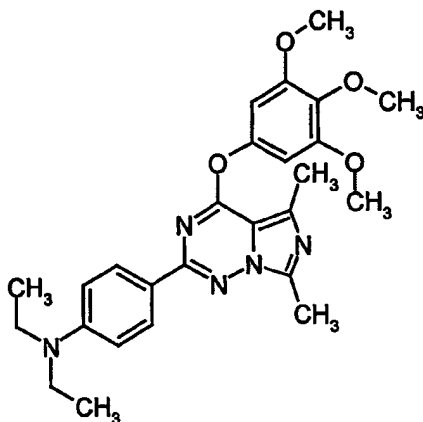
Ausbeute: 32 mg (29 % d. Th)

MS (ESI):  $m/z = 463$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.21 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (d, 2H).

### Beispiel 5

4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-N,N-diethylanilin



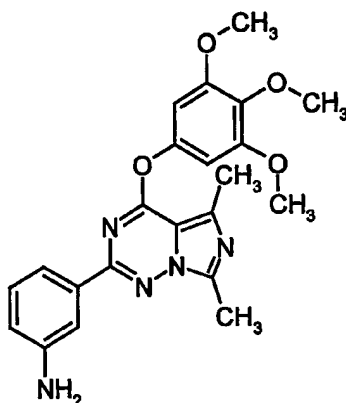
- 5 Zu einer Lösung von 40 mg (0.08 mmol) 4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 1 in Methanol werden 10 mg (0.08 mmol) Natriumcyanoborhydrid und 10 mg (0.17 mmol) Acetaldehyd gegeben und bei 20°C gerührt. Es wird nach Ablauf der Reaktionszeit mit 2N Salzsäure versetzt. Das Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit Dichlormethan gewaschen, mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt, und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase
- 10 wird über Natriumsulfat getrocknet und per Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 80:1- 60:1 – 40:1 plus Tropfen NH<sub>4</sub>OH)

Ausbeute: 4 mg (10% d. Th)

- 15 MS (ESI):  $m/z = 478 (M+H)^+$   
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.69$  min.  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 1.11$  (t, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.36 (q, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.61 (d, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.88 (d, 2H).

20 **Beispiel 6**

3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin



5 Analog Beispiel 1 werden 400 mg (0.89 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 15A in Gegenwart von 120 mg Palladium auf Kohle (10%ig) hydriert.

Ausbeute: 350 mg (94 % d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 422 (M+H)^+$

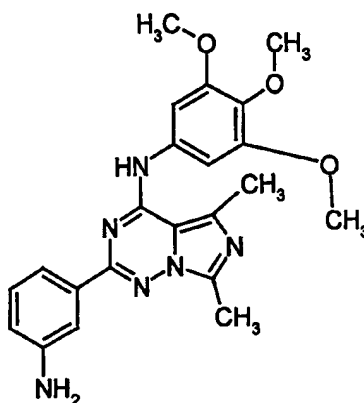
10 HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.69$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.61$  (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 5.26 (br. s, 2H), 6.63-6.72 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.15-7.22 (d, 1H), 7.35 (s, 1H).

15 **Beispiel 7**

N-[2-(3-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin





Analog Beispiel 1 werden 340 mg (0.76 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 18A in  
5 Gegenwart von 110 mg Palladium auf Kohle (10%ig) hydriert.

Ausbeute: 231 mg (72 % d. Th.)

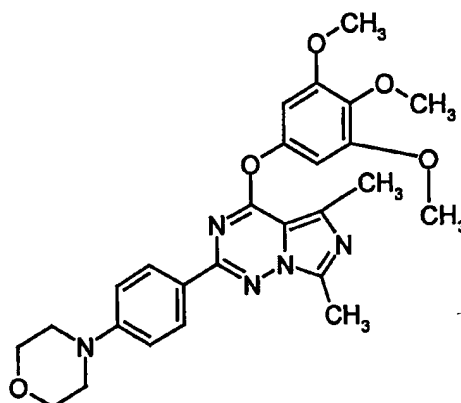
MS (ESI):  $m/z = 421 (M+H)^+$

10 HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.51 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.54 \text{ (s, 3H)}$ ,  $2.69 \text{ (s, 3H)}$ ,  $3.68 \text{ (s, 3H)}$ ,  $3.82 \text{ (s, 6H)}$ ,  $5.21 \text{ (s, 2H)}$ ,  $6.68 \text{ (d, 1H)}$ ,  $7.11 \text{ (t, 1H)}$ ,  $7.34 \text{ (s, 2H)}$ ,  $7.42 \text{ (d, 1H)}$ ,  $7.48 \text{ (s, 1H)}$ ,  $8.66 \text{ (s, 1H)}$ .

15 **Beispiel 8**

5,7-Dimethyl-2-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5 In einem Schlenkgefäß werden 2 mg (0.004 mmol) Bis(dibenzylidenacetone)-palladium(0) und 3 mg (0.004 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl unter Argon vorgelegt. Es wird in wenig wasserfreiem Toluol gelöst und 15 Minuten bei 20°C nachgerührt (Lösung A).

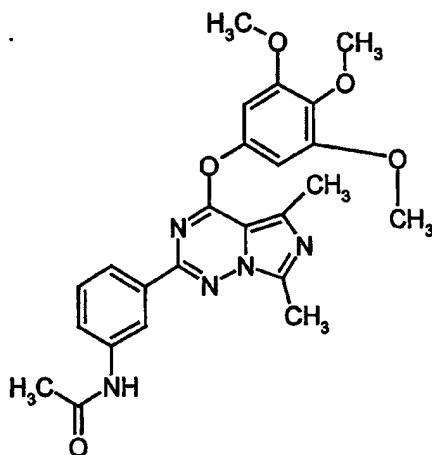
10 In einem zweiten Schlenkrohr werden 28 mg (0.29 mmol) Natrium-tert-butylat unter Argon vorgelegt. Anschließend werden 100 mg (0.21 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 16A, 22 mg (0.25 mmol) Morpholin und 2 ml wasserfreies Toluol zugefügt. Lösung A wird ebenfalls zugefügt, und das Ganze wird über Nacht bei 100°C gerührt. Dann wird nach dem Erkalten das Gemisch über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeeengt und flash- chromatographisch  
15 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 - 4:1 - 3:2 - 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg (64 % d. Th.)

20 MS (ESI):  $m/z = 492 (M+H)^+$   
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.22$  min.  
 $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.60$  (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 7H, s bei 3.72), 3.79 (s, 6H), 6.83 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

**Beispiel 9**

N-{3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}acetamid



5

Analog Beispiel 2 werden 14.25 mg (0.24 mmol) Essigsäure, 32.06 mg (0.24 mmol) HOBt, 72.00 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin, 50.03 mg (0.26 mmol) EDC und 100 mg (0.24 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 6 umgesetzt.

10

Ausbeute: 100 mg (91 % d. Th)

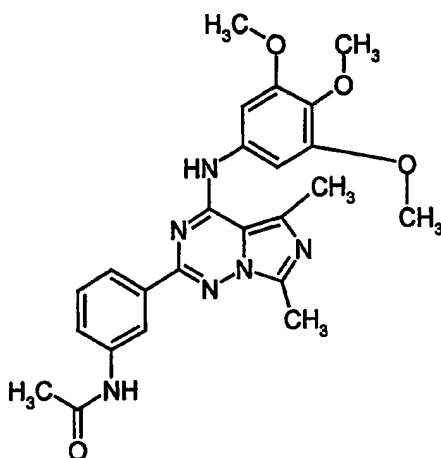
MS (ESI):  $m/z = 464 (M+H)^+$

15 HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.89$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.19$  (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).

**Beispiel 10**

20 N-(3-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)acetamid



5 Analog Beispiel 2 werden 14 mg (0.21 mmol) Essigsäure, 31 mg (0.23 mmol) HOBt, 63 mg (0.62 mmol) 4-Methylmorpholin, 44 mg (0.23 mmol) EDC und 87 mg (0.21 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 7 umgesetzt.

Ausbeute: 91 mg (95% d. Th)

10 MS (ESI):  $m/z = 463 (M+H)^+$

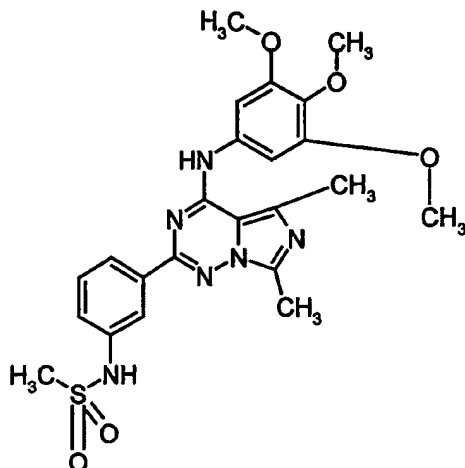
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.92$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.06$  (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

15

### Beispiel 11

N-(3-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)methansulfonamid



Eine Lösung von 80 mg (0.19 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-  
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 7, 20 mg (0.19 mmol) Methan-  
sulfonsäurechlorid und 40 mg (0.38 mmol) Triethylamin in Dichlormethan wird über  
Nacht bei 20°C gerührt. Es wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung  
gewaschen, die organische Phase getrocknet und per HPLC gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (20 % d. Th)

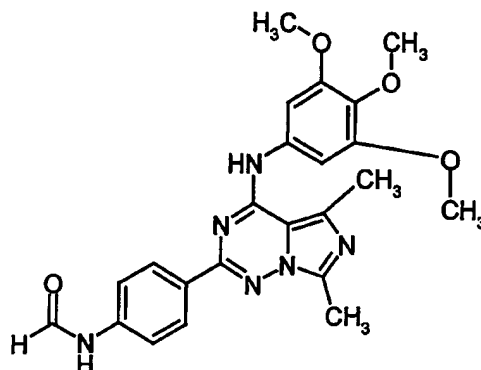
MS (ESI):  $m/z = 499 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.87$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.59$  (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.26 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.83 (br. s, 1H).

### Beispiel 12

4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenylformamid



5 Unter Argon werden 16 mg (0.24 mmol) Imidazol, 48 mg (0.48 mmol) Triethylamin und 11 mg (0.24 mmol) Ameisensäure in 4 ml Dichlormethan vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 30 mg (0.24 mmol) Oxalsäuredichlorid in Dichlormethan versetzt. Man lässt auf 20°C erwärmen und gibt anschließend 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 dazu. Es wird über Nacht gerührt und dann mit wässriger

10 Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und flashchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100:1) gereinigt. (vgl. T. Kitagawa et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 42 (9), 1994, 1931-1934)

15 Ausbeute: 56 mg (53 % d. Th)

MS (ESI):  $m/z = 449 (M+H)^+$

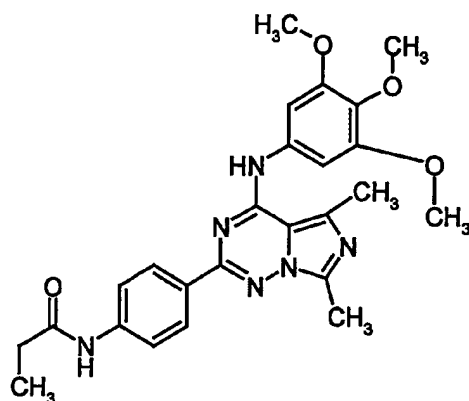
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.76$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.69$  (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.29 (s, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.36 (br. s, 1H).

20

### Beispiel 13

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)propanamid



Analog Beispiel 2 werden 13 mg (0.17 mmol) Propionsäure, 23 mg (0.17 mmol)  
 5 HOBt, 47 mg (0.46 mmol) 4-Methylmorpholin, 33 mg (0.17 mmol) EDC und 65 mg  
 (0.21 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-  
 N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 45 mg (61 % d. Th)

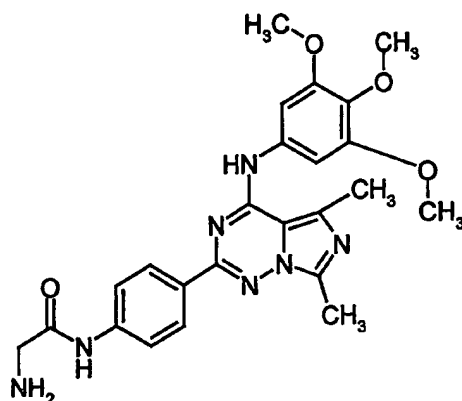
MS (ESI):  $m/z = 477 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.10$  min.

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.09$  (t, 3H), 2.34 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.69 (s,  
 3H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.31 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.69 (br. s,  
 15 1H), 10.0 (br. s, 1H).

#### Beispiel 14

$N^1$ -(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]-  
 triazin-2-yl}phenyl)glycinamid



Zu einer Lösung von 40 mg (0.07 mmol) aus Beispiel 20A in 5 ml Dichlormethan tropft man 740 mg (6.49 mmol) Trifluoressigsäure und lässt 6 h bei 20°C rühren.

- 5 Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand am Hochvakuum getrocknet und per HPLC gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (81 % d. Th)

- 10 MS (ESI):  $m/z = 478 (M+H)^+$

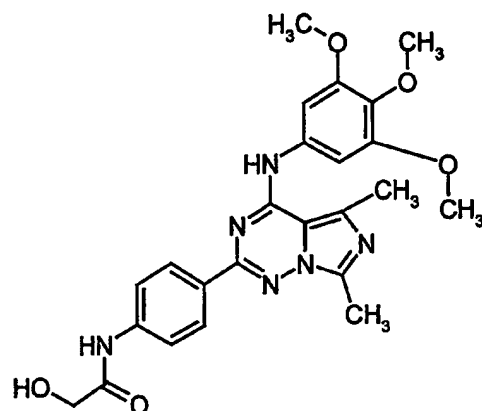
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.58$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta = 2.74$  (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 7.30 (s, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.31 (d, 2H).

15 **Beispiel 15**

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)-2-hydroxyacetamid





5 Eine Lösung von werden 50 mg (0.12 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 in DMF wird mit 18 mg (0.24 mmol) Glycolsäure, 90 mg (0.24 mmol) HATU und 46 mg (0.24 mmol) EDC versetzt. Es wird über Nacht bei 20°C geführt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand per HPLC gereinigt.

10 Ausbeute: 25 mg (44 % d. Th)

MS (ESI):  $m/z = 479$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

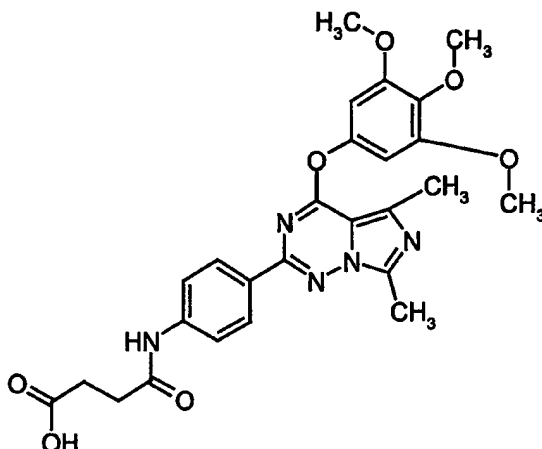
HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.76$  min.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 2.76$  (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.20 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.29 (d, 2H).

#### Beispiel 16

4-({4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}amino)-4-oxobutansäure

20



Eine Lösung von 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethyl-  
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3  
5 und 77 mg (0.76 mmol) Dihydro-2,5-furandion in Dichlormethan gelöst wird 16 h  
unter Rückfluß geführt. Der Ansatz wird bis zur Trockene eingeeengt und der  
Rückstand flash-chromatographisch mit Eluent Dichlormethan/Methanol gereinigt.

Ausbeute: 127 mg (quant.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.59$  min.

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 522$  [M+H]<sup>+</sup>

MS (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 520$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.46$ - $2.61$  (m, 4H, unter DMSO-Signal),  $2.62$   
15 (s, 3H),  $2.66$  (s, 3H),  $3.72$  (s, 3H),  $3.79$  (s, 6H),  $6.86$  (s, 2H),  $7.68$  (d, 2H),  $8.00$  (d,  
2H),  $10.22$  (s, 1H),  $12.23$  (br. s, 1H).

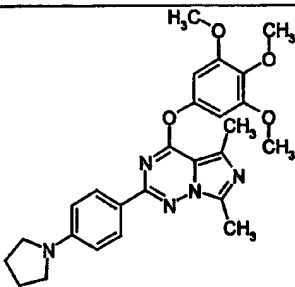
### Beispiel 17

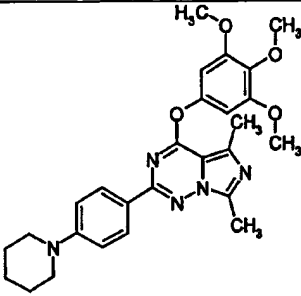
5,7-Dimethyl-2-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-  
20 f][1,2,4]triazin

**Beispiel 18**

5,7-Dimethyl-2-[4-(1-piperidiny)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

- 5 Allgemeine Herstellungsvorschrift für die Verbindungen der Beispiele 17 und 18:  
 1 eq. der Verbindung aus Beispiel 16A wird mit 1.2 eq. Amin, 1.4 eq. Natrium-tert-butylat, 0.02 eq. BINAP und 0.02 eq. Bis(dibenzylidenaceton)palladium in Xylol suspendiert. Das Gemisch wird 16 h bei 140°C gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und wiederum bis zur Trockene im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird per HPLC gereinigt.
- 10

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
17		100 mg (0.21 mmol) 16A, 17.3 mg (0.25 mmol) Pyrrolidin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien (s. o.).	22 mg 23% d. Th.	MS (ESI): m/z = 476 [M+H] <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.73 min. <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.91-2.20 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.57 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.88 (d, 2H).

18		100 mg (0.21 mmol) 16A, 21.1 mg (0.25 mmol) Piperidin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien (s. o.).	18 mg 18% d. Th.	MS (ESI): m/z = 490 [M+H] <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.02 min. <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.52-1.64 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.83 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).
----	---	---	------------------------	--

**Beispiel 19**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}propanamid

5

**Beispiel 20**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}cyclopropancarboxamid

10

**Beispiel 21**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}cyclopentancarboxamid

**Beispiel 22**

15 N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}-2-hydroxypropanamid

**Beispiel 23**

20 N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-2-furancarboxamid

**Beispiel 24**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-3-furancarboxamid

5 **Beispiel 25**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamid

**Beispiel 26**

10 N<sup>1</sup>-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl}phenyl)-β-alaninamid

**Beispiel 27**

15 N<sup>1</sup>-(4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid

**Beispiel 28**

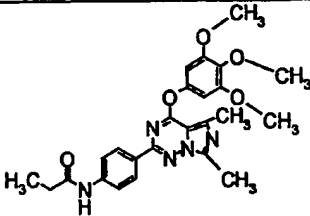
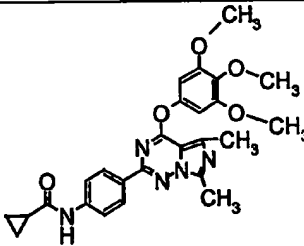
N-(4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)acetamid

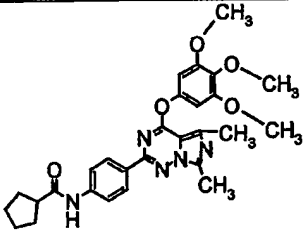
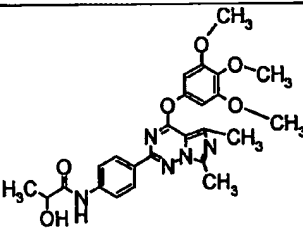
20

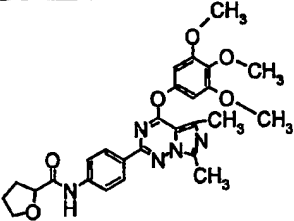
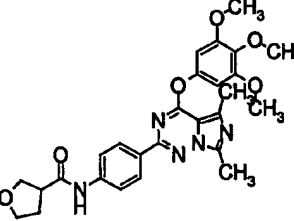
Allgemeine Synthesevorschrift für die Verbindungen der Beispiele 19 bis 28:

1 eq. von Verbindungen aus Beispiel 1 bzw. 3 wird mit 1.2 eq. Säure, 1.2 HATU, 1.2 eq EDC x HCl in Dichlormethan gelöst und 16 h bei RT gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und die  
25 Lösung wiederum bis zur Trockene im Vakuum eingeengt. Der Produkt wird per HPLC gereinigt.

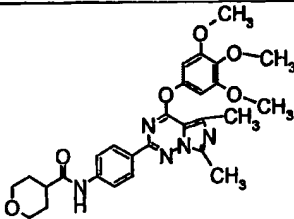
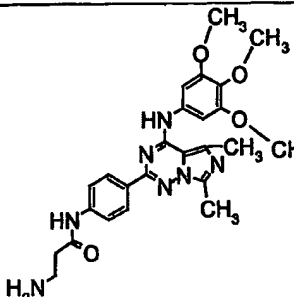
Die Verbindung aus Beispiel 26 wird nach Reinigung in Dichlormethan gelöst und mit 10 eq. Trifluoressigsäure versetzt. Dann wird 6 h bei RT gerührt, im Anschluss  
30 wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt per HPLC gereinigt

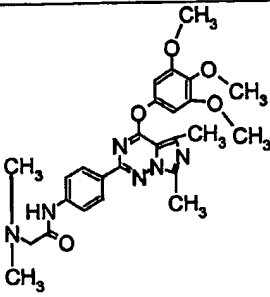
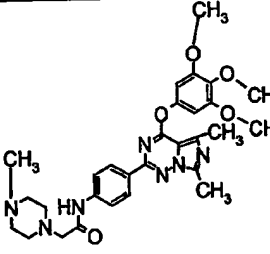
Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
19		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 21.1 mg (0.28 mmol) Propionsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	53 mg 47% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 478 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 476 [M-H]. HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.98 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.26 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).
20		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 24.5 mg (0.28 mmol) Cyclopropan-carbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	38 mg 33% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 490 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 488 [M-H]. HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.06 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.84-0.91 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.12

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
				(d, 2H).
21		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 32.5 mg (0.28 mmol) Cyclopentan-carbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	44 mg 36% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 518 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI): m/z = 516 [M-H] <sup>-</sup> . HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.33 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.51-2.01 (m, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).
22		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 25.7 mg (0.28 mmol) (+/-)-2-Hydroxy-propansäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	44 mg 38% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 494 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI): m/z = 492 [M-H] <sup>-</sup> . HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.77 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.56 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.42 (q, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.56 (s, 1H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
23		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 33.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro-2-furancarbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	81 mg 66% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 520 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 518 [M-H] <sup>-</sup> . HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.03 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.88-2.04 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.93-4.12 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.57 (s, 1H).
24		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 33.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro-3-furancarbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	57 mg 46% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 520 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 518 [M-H] <sup>-</sup> . HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 4.89 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.28 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.82-4.12 (m, 13H, s bei 3.87 und 3.91), 6.61 (s, 2H),

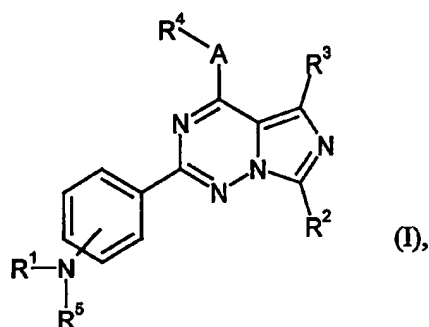


Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
				7.56 (m, 3H), 8.13 (d, 2H).
25		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 37.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro- pyran-2-ylidene- säure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	40 mg 32% d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 534 [M+H] <sup>+</sup> , MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 532 [M-H] <sup>-</sup> . HPLC (Methode 1): R <sub>f</sub> = 3.93 min. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.81-2.01 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).
26		94 mg (0.22 mmol) Bsp.3, 84.6 mg (0.45 mmol) N-(tert-Butoxy- carbonyl)-β- alanin, 170 mg (0.45 mmol) HATU, 85.7 mg (0.45 mmol) EDC x HCl, 800 µl (10.4 mmol) Trifluoressigsäure	24 mg 22% d. Th.	MS (ESI): m/z = 492 (M+H) <sup>+</sup> , HPLC (Methode 1): R <sub>f</sub> = 3.61 min., <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 2.58- 2.65 (m, 5H, s bei 2.61), 2.70 (s, 3H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.28 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.21 (d, 2H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
27		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 29.4 mg (0.28 mmol) N,N-Dimethylglycin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	12 mg 10% d. Th.	MS (ESI): m/z = 507 (M+H) <sup>+</sup> , HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.63 min., <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 10.74 (s, 1H).
28		100 mg (0.21 mmol) Bsp. 1, 45.0 mg (0.28 mmol) (4-Methyl-1-piperazinyl)-ethansäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	61 mg 46% d. Th.	MS (ESI): m/z = 562 [M+H] <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.59 min. <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.45 (s, 3H), 2.67-2.81 (m, 14H, s bei 2.73 und 2.76), 3.19 (d, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 9.13 (s, 1H).

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

10 R⁵ Wasserstoff, Formyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl)carbonyl oder (3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino und ein mit bis zu 3 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-Substituenten substituiertes 3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl - substituiert sein kann

oder

20 R¹ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Amino und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino - substituiert sein kann

25

$R^2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkyl,

$R^3$  Methyl,

5 A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

10

$R^4$   $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, das mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio und  $-NR^6R^7$  - substituiert sein kann,

15

worin

$R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder ( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl)carbonyl stehen,

20

bedeuten,

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

25

2. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

$R^1$  Wasserstoff,

30

$R^5$  Wasserstoff, ( $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)carbonyl oder ( $C_1$ - $C_3$ -Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,

$R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

$R^3$  Methyl,

5 A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

10

$R^4$  Phenyl, das mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, substituiert sein kann, bedeutet

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

15 3. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Ansprüchen 1 und 2, in welcher

$R^1$  Wasserstoff,

20

$R^5$  Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,

$R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

25

$R^3$  Methyl,

A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

30

$R^4$  Phenyl, das mit 1 bis 3 ( $C_1-C_6$ )-Alkoxy-Resten substituiert sein kann, bedeutet, und

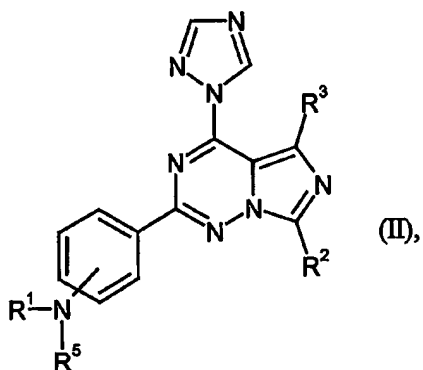
und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

5

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel

10

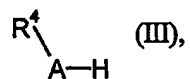


in welcher

15

$R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



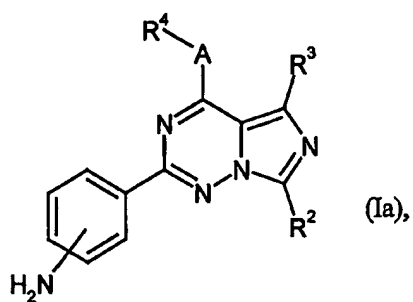
20

in welcher

$R^4$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

oder

[B] Verbindungen der Formel

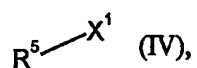


in welcher

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

mit Verbindungen der Formel

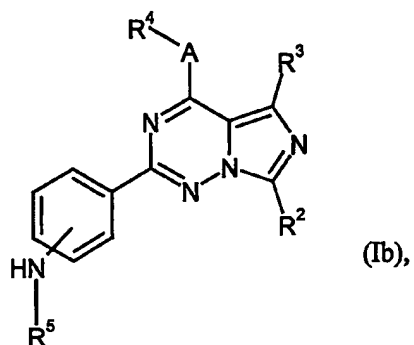


in welcher

15

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist und  $X^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel



in welcher

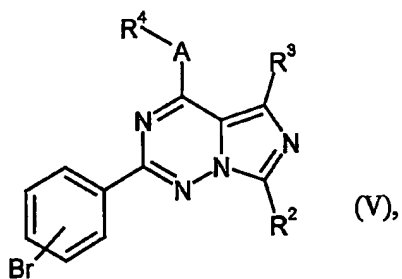
5

$R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

oder

10

[C] Verbindungen der Formel



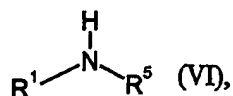
in welcher

15

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel





in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

und gegebenenfalls die aus [A], [B] oder [C] resultierenden Verbindungen (I) mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

10

5. Erfindungsgemäße Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

20

7. Verwendung der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen.

25

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.

9. Verfahren zur Bekämpfung von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.

Substituierte Imidazotriazine

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**